

⑩日本国特許庁

⑪特許出願公開

公開特許公報

昭53—77057

⑥Int. Cl. ²	識別記号	⑦日本分類	庁内整理番号	④公開 昭和53年(1978)7月8日
C 07 D 261/20		16 E 34	6762—44	
C 07 D 413/12 //		16 E 462	7138—44	発明の数 1
A 61 K 31/41		30 G 133.2	7432—44	審査請求 未請求
A 61 K 31/495		30 H 111.3	5727—44	
(C 07 D 413/12				(全 6 頁)
C 07 D 261/20				
C 07 D 295/00)				

⑤1, 2-ベンズイソキサゾール誘導体

神戸市灘区大内通3丁目8番地

①特 願 昭51—151759

⑫発 明 者 増田義信

②出 願 昭51(1976)12月16日

枚方市御殿山南町3 公団中宮
第3団地57—301号

⑬発 明 者 宇野準

⑭出 願 人 大日本製薬株式会社

高槻市日吉台三番町11番15号

大阪市東区道修町3丁目25番地

同 黒川美貴雄

⑮代 理 人 弁理士 坪井有四郎

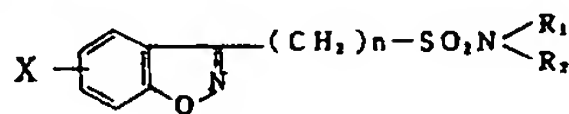
明 細 書

1. 発明の名称

1, 2-ベンズイソキサゾール誘導体

2. 特許請求の範囲

1) 一般式

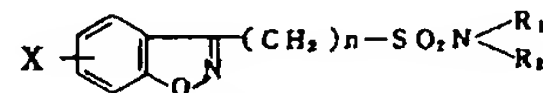


(式中、Xは水素原子、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を意味し、R₁およびR₂は同一または異なって水素原子、炭素原子数1〜3個の直鎖状もしくは分枝鎖状の低級アルキル基またはヒドロキシ基を(但し、R₁およびR₂が共にヒドロキシ基を意味する場合を除く)意味するか、あるいは—N $\begin{smallmatrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{smallmatrix}$ は4-メチル-1-ピペラジニル基を意味し、nは1〜3の整数を意味する。)

で表わされる化合物。

2) R₁および/またはR₂が水素原子である特許請求の範囲第1項記載の化合物のアルカリ金属塩。

3) 一般式



(式中、Xは水素原子または5もしくは6位のハロゲン原子を意味し、R₁およびR₂は同一または異なって水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基またはヒドロキシ基を(但し、R₁およびR₂が共にヒドロキシ基を意味する場合を除く)意味するか、あるいは—N $\begin{smallmatrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{smallmatrix}$ が4-メチル-1-ピペラジニル基を意味し、nは1〜3の整数を意味する。)

で表わされる特許請求の範囲第1項記載の化合物。

4) R₁およびR₂が共に水素原子である特許請求の範囲第3項記載の化合物。

5) —N $\begin{smallmatrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{smallmatrix}$ がメチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシアミノ基または4-メチル-1-ピペラジニル基で、nが1である特許請求の範囲第3項記載の化合物。

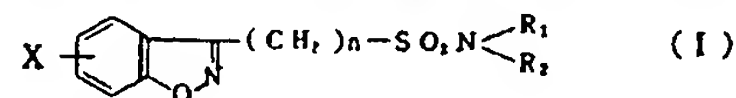
- 6) n が 1 である特許請求の範囲第 4 項記載の化合物。
- 7) 3-スルファモイルメチル-1, 2-ベンズイソキサゾールである特許請求の範囲第 6 項記載の化合物。
- 8) 5-フルオロ-3-スルファモイルメチル-1, 2-ベンズイソキサゾールである特許請求の範囲第 6 項記載の化合物。
- 9) 5-クロロ-3-スルファモイルメチル-1, 2-ベンズイソキサゾールである特許請求の範囲第 6 項記載の化合物。
- 10) 5-ブromo-3-スルファモイルメチル-1, 2-ベンズイソキサゾールである特許請求の範囲第 6 項記載の化合物。
- 11) 6-フルオロ-3-スルファモイルメチル-1, 2-ベンズイソキサゾールである特許請求の範囲第 6 項記載の化合物。
- 12) 3-スルファモイルメチル-1, 2-ベンズイソキサゾール・ナトリウム塩である特許請求の範囲

第 2 項記載のアルカリ金属塩。

- 13) 5-フルオロ-3-スルファモイルメチル-1, 2-ベンズイソキサゾール・ナトリウム塩である特許請求の範囲第 2 項記載のアルカリ金属塩。

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規で有用な 1, 2-ベンズイソキサゾール誘導体に関する。更に詳しくは、一般式 (I)



(式中、X は水素原子、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を意味し、 R_1 および R_2 は同一または異なって水素原子、炭素原子数 1~3 個の直鎖状もしくは分枝鎖状の低級アルキル基またはヒドロキシ基を(但し、 R_1 および R_2 が共にヒドロキシ基を意味する場合を除く)意味するか、あるいは $-\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_2)$ は 4-メチル-1-ピペラジニル基を意味し、 n は 1~3 の整数を意味する。)

で表わされる 3-スルファモイルアルキル-1,

2-ベンズイソキサゾール誘導体および R_1 および R_2 または R_1 が水素原子であるときのそのアルカリ金属塩、ならびにそれらの製造方法に関する。

上記式中 X で示されるハロゲン原子の具体例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

本発明者らは数年来、種々の 1, 2-ベンズイソキサゾール誘導体を研究してきたが、3 位にスルファモイルアルキル基を導入すると優れた抗けいれん作用が発現することを見出し、更に研究を重ねた結果、本発明を完成した。

本発明化合物のうちで好適なものは、式 (I) において、X が水素原子または 5 もしくは 6 位のハロゲン原子であり、 R_1 および R_2 が同一または異なって水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基またはヒドロキシ基(但し、 R_1 および R_2 が共にヒドロキシ基である場合を除く)であるか、あるいは $-\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_2)$ が 4-メチル-1-ピペラジニル基であり、 n が 1~3 の整数である化合物である。

更に好適なものは、式 (I) において、X が水素原子または 5 もしくは 6 位のハロゲン原子であり、 R_1 および R_2 が共に水素原子で、 n が 1~3 の整数である化合物、および X が先の場合と同じであり、 $-\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_2)$ がメチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシアミノ基または 4-メチル-1-ピペラジニル基で、 n が 1 である化合物である。

最も好適なものは、式 (I) において、X が水素原子または 5 もしくは 6 位のハロゲン原子であり、 R_1 および R_2 が共に水素原子であり、 n が 1 である化合物で、例えば次の化合物が挙げられるが、なにかんづく前二者が好適である。

3-スルファモイルメチル-1, 2-ベンズイソキサゾール

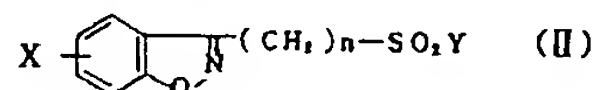
5-フルオロ-3-スルファモイルメチル-1, 2-ベンズイソキサゾール

5-クロロ-3-スルファモイルメチル-1, 2-ベンズイソキサゾール

5-ブromo-3-スルファモイルメチル-1,2-ベンズイソキサゾール

6-フルオロ-3-スルファモイルメチル-1,2-ベンズイソキサゾール

本発明化合物(I)は、一般式(II)



(式中、Xおよびnは前掲に同じものを意味し、Yはハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物と一般式(III)



(式中、R₁およびR₂は前掲に同じものを意味する。)で表わされるアミン類とを反応させることにより得られる。

化合物(II)とアミン類(III)との反応は、無溶媒下あるいは不活性溶媒中で行うことができるが、不活性溶媒中に行うのが好ましい。不活性溶媒としては、例えば水、エタノール、イソプロパノール等のア

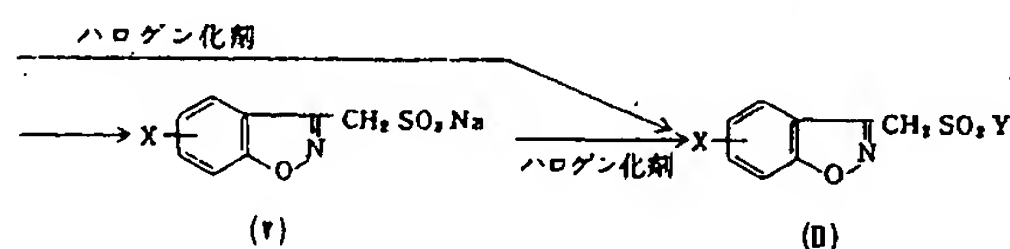
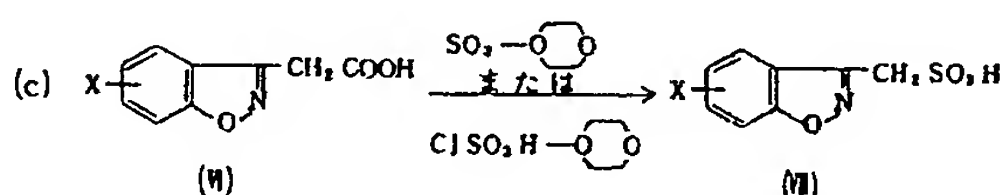
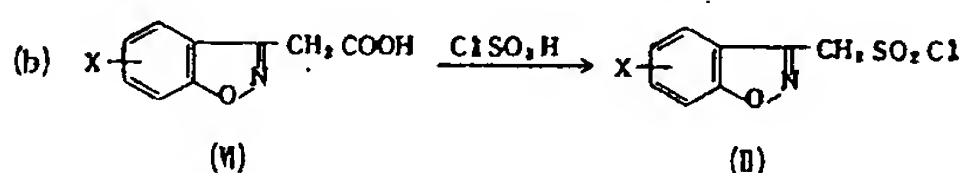
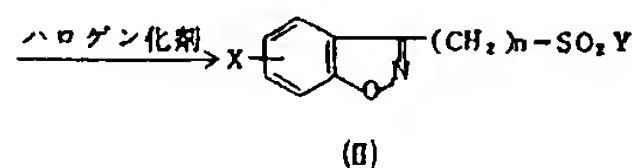
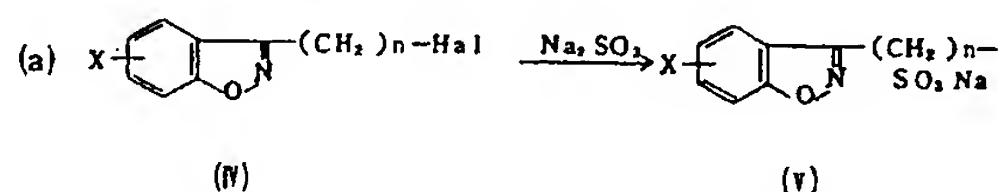
ルコール類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類が挙げられるが、エーテル類、エステル類が特に好適である。これらの溶媒は、それぞれ単独で、または2種以上混合して使用できる。

本反応は、脱ハロゲン化水素剤としての塩基性物質の存在下に行うのが好ましく、塩基性物質としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリあるいはトリエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。また、アミン類(III)を過剰に用いて、それ自体脱ハロゲン化水素剤を兼ねさせることもできる。

アミン類(III)の使用量は、通常化合物(II)に対して等モル量ないし4倍モル量であるが、大過剰使用することも可能である。反応温度は特に限定されないが、好ましくは0℃ないし35℃である。

原料化合物(II)は、例えば下記の方法で製造す

ることができる。



(式中、X、Yおよびnは前掲に同じものを意味し、Halはハロゲン原子を意味する。)

(a)法によれば、3-ハロゲノアルキル体(IV)〔Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 24, 632 (1976)に記載の方法に準じて合成される〕と亜硫酸ナトリウムとを不活性溶媒(例 水性メタノール、水性エタノール)中、40~80℃で反応させて3-アルキルスルホン酸ナトリウム類(V)を得、次いでこれとハロゲン化剤(例 オキシ塩化リン、オキシ臭化リン)とを反応させることにより化合物(II)を得ることができる。

式(II)においてnが1である化合物はまた(b)法あるいは(c)法によっても得られる。

(b)法によれば、3-酢酸類(VI)〔Phytochemistry 10, 539 (1971)に記載の方法に準じて合成される〕とクロルスルホン酸とを無溶媒下、50~70℃で反応させることにより3-メタンスルホン酸クロリド類(VII)を得ることができる。

(c)法によれば、3-酢酸類(VI)と無水硫酸—ジオキサン〔J. Am. Chem. Soc. 75, 1651 (1953)〕またはクロルスルホン酸——ジオキサンとを不活

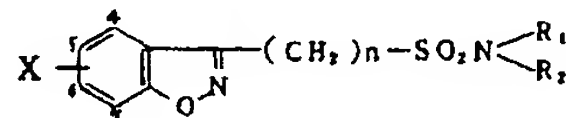
性溶媒(例 塩化エチレン、クロロホルム)中、
35~70℃ で反応させて3-メタンスルホン酸類
(VII)を得、次いでこれをナトリウム塩(V)に変換
後ハロゲン化剤を作用させるか、または3-メタ
ンスルホン酸類(VII)に直接ハロゲン化剤を作用さ
せることにより3-メタンスルホン酸ハライド類
(II)を得ることができる。

式(I)においてR₁および/またはR₂が水素原子
である本発明化合物は、常法に従ってアルカリ金
属化合物と反応させることによりアルカリ金属塩
に導くことができる。ここに用いられるアルカリ
金属化合物としては、水酸化ナトリウム、水酸化
カリウム等の水酸化アルカリまたはナトリウム
エチレート等のアルカリ金属アルコレートが挙げ
られる。

本発明化合物(I)およびそのアルカリ金属塩は
優れた抗けいれん作用を示し、例えば抗てんかん
薬として有用である。本発明化合物(I)の、マウ
スにおける抗最大電撃ショック作用〔抗MES作

用; J. Am. Pharm. Assoc. 38, 201(1949)に記
載の方法に準じて測定〕は表1に示すとおりであ
る。

表1. 抗最大電撃ショック作用(マウス)



試験化合物			ED ₅₀ (mg/kg) (p.o.)	試験化合物			ED ₅₀ (mg/kg) (p.o.)
n	X	-N $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ R ₁ R ₂		n	X	-N $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ R ₁ R ₂	
1	H	-NH ₂	19.6	1	5-F	-NHCH ₃	34.5
1	H	-NHCH ₃	22.3	1	5-F	-NHC ₂ H ₅	31.6
1	H	-NHC ₂ H ₅	38.9	1	5-F	-N(CH ₃) ₂	32.0
1	H	-NHCH(CH ₃) ₂	56.0	1	5-Br	-NH ₂	13.5
1	H	-N(CH ₃) ₂	37.2	1	5-Br	-NHCH ₃	15.0
1	H	-N $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ N-CH ₃	57.1	1	5-Br	-NHC ₂ H ₅	18.3
1	H	-NHOH	32.4	1	5-Br	-NHCH(CH ₃) ₂	22.3
1	5-Cl	-NH ₂	14.2	1	5-Br	-N $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ N-CH ₃	87.7
1	5-Cl	-NHCH ₃	約20	1	6-F	-NH ₂	18.9
1	5-Cl	-NHC ₂ H ₅	21.3	2	H	-NH ₂	26.1
1	5-Cl	-N(CH ₃) ₂	56.2	3	H	-NH ₂	38.9
1	5-F	-NH ₂	14.5				
ブリミドン			21.7	フェナセミド			61.2

また、実施例1および2の化合物の、マウスに
おけるNTD₅₀(50%神経毒性量(neurotoxic dose);
回転棒(rotarod)法により測定), LD₅₀(7日間
観察; プロビット法により算出), 治療係数(NTD₅₀
/ED₅₀(抗MES作用))および安全係数(LD₅₀/ED₅₀
(抗MES作用))は表2に示すとおりである。

表2 (マウス, 経口)

試験化合物	NTD ₅₀ (mg/kg)	治療 係数	LD ₅₀ (mg/kg)	安全 係数
実施例1の化合物	292	14.9	1829	93.3
実施例2の化合物	154	10.6	1257	86.7

本発明化合物(I)およびそのアルカリ金属塩を
抗てんかん薬として使用する場合、単独で、ある
いは生理的に許容される製剤用添加剤と混合し、
例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、坐剤等の固体
製剤、またはシロップ剤、注射剤等の液体製剤の
形で、経口的あるいは非経口的に投与される。本
発明化合物(I)およびそのアルカリ金属塩の投与

量は、化合物の種類、投与方法、症状、年齢等に
より異なるが、通常1~100mg/kg/日、好ましく
は3~50mg/kg/日である。

以下に参考例および実施例を挙げて本発明を更
に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に
限定されるものではない。なお、化合物の同定は
元素分析値、マス・スペクトル、IRスペクトル、
NMRスペクトル等により行なった。

参考例1

5-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール
-3-メタンスルホン酸クロリド

5-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール
-3-酢酸(融点151~156℃)3.0gをクロルス
ルホン酸20mlに加え、60℃で5時間加熱攪拌
する。反応液を冷却し、氷水中に注ぐと目的物は
沈殿として得られる。これを濾取し、少量の冷水
で洗浄したのち次の反応に用いる。

参考例2

1,2-ベンズイソキサゾール-3-メタンスルホン酸クロリド

3-プロモメチル-1,2-ベンズイソキサゾール(融点64~66℃)8.0gをメタノール130mlに溶解させ、亜硫酸ナトリウム8.1gを水180mlに溶解させた溶液を加える。上記混合物を50℃で4時間加熱攪拌したのち減圧で濃縮し、残渣の結晶にメタノール250mlを加えて加温溶解させる。メタノールに不溶の不純物を濾去したのちメタノールを減圧で留去し、残渣の結晶をとりエーテルで洗浄すると粗製の1,2-ベンズイソキサゾール-3-メタンスルホン酸のナトリウム塩10.5gを得る。

上記ナトリウム塩10.5gをオキシ塩化リン100mlに加え、3時間加熱還流させる。過剰のオキシ塩化リンを減圧で留去し乾固する。残渣を酢酸エチル200mlに溶解させ、不溶物を濾去すること

ホン酸クロリドの酢酸エチル溶液200ml(参考例2で得られた溶液)を水冷し、アンモニアガスを飽和させる。室温で1時間放置したのち酢酸エチルに不溶の物質を濾去し、次いで酢酸エチルを留去する。残渣を少量の酢酸エチルで洗浄したのち酢酸エチルより再結晶すると目的物5.2gを得る。融点160~163℃

実施例2

5-フルオロ-3-スルフアモイルメチル-1,2-ベンズイソキサゾール

参考例1で得られた5-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-メタンスルホン酸クロリドに冷濃アンモニア水50mlを加え、室温で1時間放置する。アンモニア水を減圧で留去し、残渣に酢酸エチルを加えて加温溶解させる。不溶物を濾去したのち濾液を減圧で濃縮すると結晶が析出する。析出結晶を濾取し、ベンゼンで洗浄すると目的物0.9gを得る。融点182~185℃

により目的物の酢酸エチル溶液を得る。

参考例3

1,2-ベンズイソキサゾール-3-メタンスルホン酸クロリド

クロルスホン酸110gを塩化エチレン50mlに溶解させ、氷冷下ジオキサン8.2gを内温10~15℃で滴下する。1,2-ベンズイソキサゾール-3-酢酸15.0gを加え、室温で3時間、続いて50℃で6時間攪拌する。次いで反応液に冷水を加え、水層を分離し、これを水酸化ナトリウム水溶液で中和する。水層を減圧で濃縮乾固し、残渣にオキシ塩化リン90mlを加え、参考例2の後段と同様に反応・処理して目的物の酢酸エチル溶液を得る。

実施例1

3-スルフアモイルメチル-1,2-ベンズイソキサゾール

1,2-ベンズイソキサゾール-3-メタンスル

実施例3

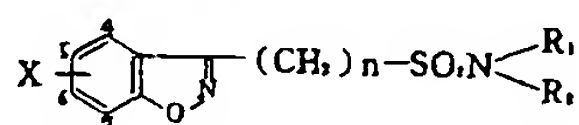
3-(4-メチル-1-ピペラジニル)スルホニルメチル-1,2-ベンズイソキサゾール

1,2-ベンズイソキサゾール-3-メタンスルホン酸ナトリウム2.0gをオキシ塩化リン10mlに溶解させ、4時間加熱還流させる。減圧でオキシ塩化リンを留去し、残渣をエーテル50mlに溶解させ、冷却下1-メチルピペラジン3mlをエーテル30mlに溶解させた溶液を加え30分間放置する。エーテル溶液を10%炭酸ナトリウム水溶液および水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後エーテルを留去する。残渣をベンゼン—*n*-ヘキサンより再結晶すると目的物0.6gを得る。融点119~121℃

実施例4

実施例1~3と同様に反応・処理して表3の化合物を得る。

表 3.



n	X	$\text{---N} \begin{array}{c} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_2 \end{array}$	融点 (°C)
1	H	---NHCH_3	118~115
1	H	$\text{---NHCH}_2\text{CH}_3$	76~78
1	H	$\text{---NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	86~88
1	H	$\text{---NHCH}(\text{CH}_3)_2$	114~117
1	H	$\text{---N}(\text{CH}_3)_2$	105~107
1	H	---NHOH	140~143
1	5-F	---NHCH_3	141~144
1	5-F	$\text{---NHCH}_2\text{CH}_3$	114~117
1	5-F	$\text{---NHCH}(\text{CH}_3)_2$	127~130
1	5-F	$\text{---N}(\text{CH}_3)_2$	145~148
1	5-F	$\text{---N} \begin{array}{c} \diagup \text{N-CH}_3 \\ \diagdown \end{array}$	151~153
1	6-F	---NH_2	187~190
1	5-Cl	---NH_2	192~195
1	5-Cl	---NHCH_3	148~151
1	5-Cl	$\text{---NHCH}_2\text{CH}_3$	150~152

n	X	$\text{---N} \begin{array}{c} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_2 \end{array}$	融点 (°C)
1	5-Cl	$\text{---NHCH}(\text{CH}_3)_2$	114~116
1	5-Cl	$\text{---N}(\text{CH}_3)_2$	176~179
1	5-Br	---NH_2	221~225
1	5-Br	---NHCH_3	152~154
1	5-Br	$\text{---NHCH}_2\text{CH}_3$	144~147
1	5-Br	$\text{---NHCH}(\text{CH}_3)_2$	95~97
1	5-Br	$\text{---N}(\text{CH}_3)_2$	183~185
1	5-Br	$\text{---N} \begin{array}{c} \diagup \text{N-CH}_3 \\ \diagdown \end{array}$	118~121
2	H	---NH_2	159~162
3	H	---NH_2	136~138

実施例 5

3-スルファモイルメチル-1,2-ベンズイソキサゾール・ナトリウム塩

3-スルファモイルメチル-1,2-ベンズイソキサゾール 7.0 g をエタノール 300 ml に溶解させ、ナトリウム 0.76 g をエタノール 40 ml に溶解

させた溶液を加える。しばらく放置したのちエタノールを減圧で留去し、析出する結晶をろ取、エタノールで洗浄し乾燥すると目的物 6.5 g を得る。
融点 225~230°C (分解)

上記実施例と同様に反応・処理して次の化合物を得る。

5-フルオロ-3-スルファモイルメチル-1,2-ベンズイソキサゾール・ナトリウム塩 融点 240~243°C (分解)

特許出願人 大日本製薬株式会社
代理人 坪井 有 四 郎